

## PREPARATION OF PIPERIDINE

**Publication number:** JP3220155

**Publication date:** 1991-09-27

**Inventor:** IEFUDA MAZUAA; HARARUDO BOTSUKU;  
DEBITSUDO RABII

**Applicant:** YEDA RES & DEV

**Classification:**






**- international:** C07C46/00; C07C46/02; C07C50/36; C07C46/00;  
C07C50/00; (IPC1-7): B01J23/42; B01J23/44;  
B01J27/053; C07B61/00; C07C46/02; C07C50/36

**- european:** C07C46/00; C07C46/02; C07C50/36

**Application number:** JP19900310109 19901115

**Priority number(s):** IL19890092315 19891115

**Also published as:**

	EP0432496 (A2)
	US5120412 (A1)
	EP0432496 (A3)
	EP0432496 (B1)
	CA2029993 (C)

**Report a data error here**

Abstract not available for JP3220155

Abstract of corresponding document: **EP0432496**

A process for preparing hypericin comprises oxidative dimerization of emodin anthrone and conversion of the intermediate protohypericin to hypericin by irradiation with visible light.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-220155

⑬ Int. Cl.<sup>9</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)9月27日

C 07 C 50/36  
B 01 J 23/42  
23/44

9049-4H

※

審査請求 未請求 請求項の数 9 (全7頁)

⑮ 発明の名称 ヒベリシンの製造法

⑯ 特 願 平2-310109

⑰ 出 願 平2(1990)11月15日

優先権主張 ⑱ 1989年11月15日 ⑲ イスラエル(IL) ⑳ 092315

㉑ 発 明 者 イエフダ マズアー

イスラエル国レホボト, ミラー ストリート 9

㉒ 発 明 者 ハラルド ボツク

ドイツ連邦共和国ベルリン 33, オルベルシュトラッセ 37

㉓ 発 明 者 デビッド ラビー

イスラエル国レホボト, ルツビン ストリート 6

㉔ 出 願 人 イエダ リサーチ ア  
ンド デベロップメン  
ト カンパニー リミ  
テッド

イスラエル国レホボト ビー オー ボックス 95

㉕ 代 理 人 弁理士 浅 村 皓 外3名  
最終頁に続く

明細書の浄書(内容に変更なし)  
明 細 書

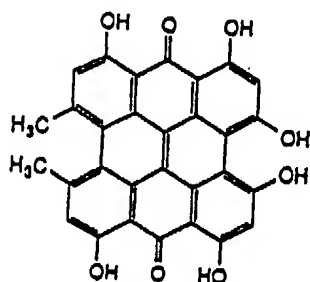
させることにより式:

1. 発明の名称

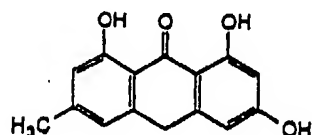
ヒベリシンの製造法

2. 特許請求の範囲

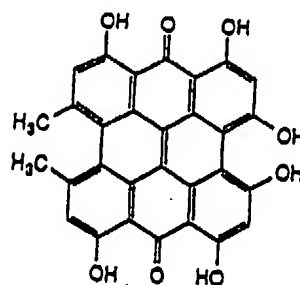
(1) 式:



を有するヒベリシンの製造法において、式:



を有するエモジンアントロンを、通常のレドックス触媒および第2級アミン存在下、第3級芳香族



を有するプロトヒベリシンをつくり、このようにして得られたプロトヒベリシンを可視光線照射によりヒベリシンに変換する酸化的二量化からなる上記方法。

(2) 酸素移動試薬はピリジンN-オキシド、ピリダジンN-オキシド、ピラジンN-オキシド、およびN、N-ジメチルアニリンN-オキシドから選ばれる第三級アミノオキシドである、請求項第1項記載の方法。

(3) 第三級アミノオキシドはピリジンN-オキシドである、請求項第2項記載の方法。

- (4) 溶媒はピリジンである、前記第1項から第3項のいずれか1項に記載の方法。
- (5) 第二級アミンは溶媒の約1重量部から約10重量部の割合で存在する、前記第1項から第4項のいずれか1項に記載の方法。
- (6) 第二級アミンはピペリジンである、前記第1項から第5項のいずれか1項に記載の方法。
- (7) レドックス触媒は、 $\text{Ni}^{+2}$ 、 $\text{Ni}^{+3}$ 、 $\text{Fe}^{+2}$ 、 $\text{Fe}^{+3}$ 、 $\text{Co}^{+2}$ および $\text{Co}^{+3}$ の硫酸塩およびハロゲン化物、ならびに炭素上金属パラジウムおよび金属白金から選ばれる、前記第1項から第6項のいずれか1項に記載の方法。
- (8) レドックス触媒は硫酸第一鉄である、請求項第7項記載の方法。
- (9) エモジンアントロン1モル相当量当り第三級アミノキシド約5～6モル相当量を用いる、前記第1項から第8項のいずれか1項に記載の方法。

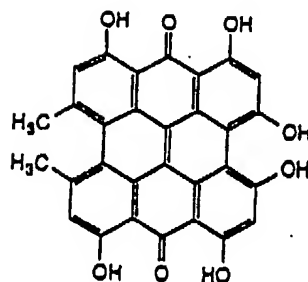
### 3. 発明の詳細な説明

本発明は次式：

Acad. Sci. U.S.A. 1989, 86, 596 参照)。現在、ヒペリシンは、上記ウィルスに起因する幾つかの疾患に対し潜在的に有効な薬物と考えられている。

Hypericum 植物からのヒペリシンの単離は大規模に行うことができない。それは大量の溶媒を用いての抽出を含む長い手順とシリカゲルカラム上での面倒なクロマトグラフィー分離を必要とするからである。植物原料からヒペリシンを純粋な状態で得ることの主な難点は、付随するブソイドヒペリシンからヒペリシンを分離することにある。それには上記のクロマトグラフィーを必要とし、多数のフラクションを溶離してもそのうちごく少数が望む純物質を含むに過ぎない。植物からのヒペリシンの収量は非常に低く、乾燥植物原料に基づき0.3%以下である。

ヒペリシンに対し幾つかの合成経路も報告されている。一つは3, 5-ジメトキシ安息香酸メチルエステルから出発し、全収率約6～9%の12



を有する天然物ヒペリシンの新規合成法を提供するものである。

#### 従来の技術および解決するための課題

ヒペリシンは Hypericum 属に属する植物の成分である。ヒペリシンはこの天然給源から H. Brockmann 等 (Ann. 1942, 553, 1) により化学的に純粋な状態で単離された。ヒペリシンは自然界に化学的関連化合物ブソイドヒペリシンを伴って常に出現する。

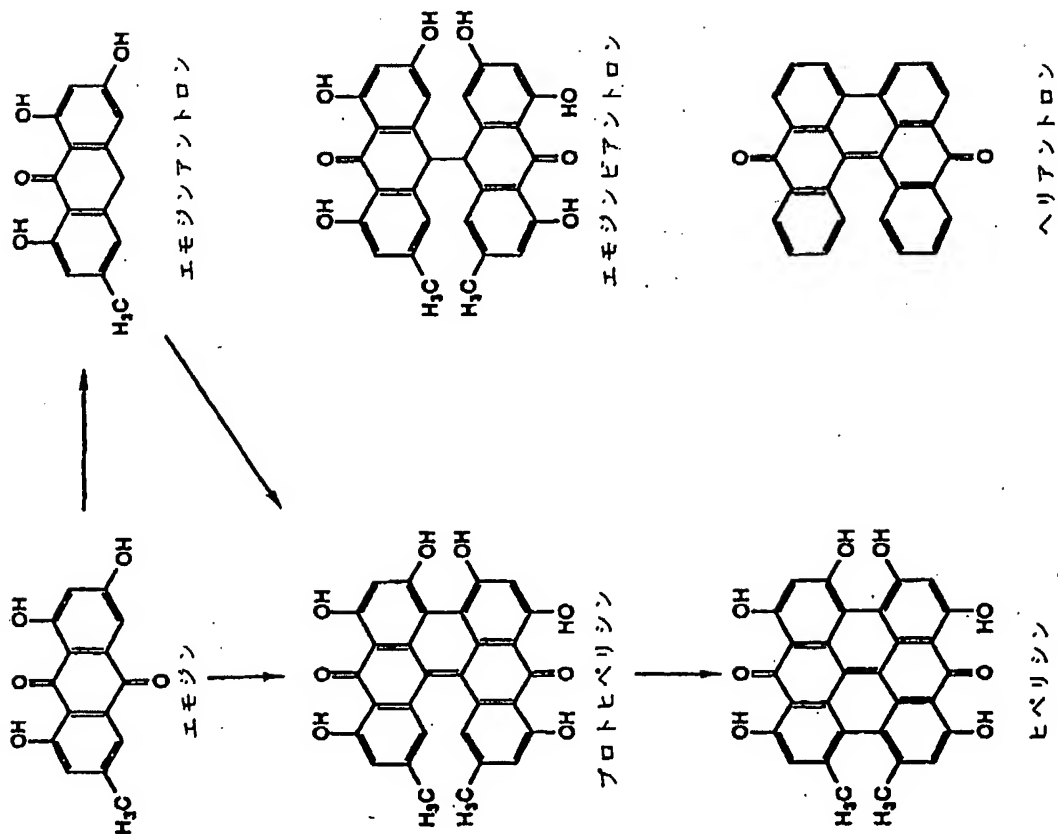
ヒペリシンは、その抗ウィルスおよび抗レトロウィルス活性の発見によってここ数年間関心を集めて来た（とりわけ、欧州特許願第 0 256 452 号明細書ならびに G. Lavie 等、Proc. Natl.

Chem. Ber. 1957, 90, 2302)。

他の合成法は、出発原料として市販エモジンを使用するものである（エモジンの構造は反応スキームに記載）。エモジンは置換ヘリアントロン誘導体であるプロトヒペリシンに直接変換でき、後者は可視光線で照射するとヒペリシンに変わる。最初の変換は、塩基水溶液にエモジンを溶かした溶液を、ヒドロキノン存在下に密封アンプル中120℃で3週間処理することにより行なう（H. J. Banks 等、Aust. J. Chem. 1976, 29, 1509; D. Spitzner, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1977, 16, 46; G. Rodewald 等、ibid. 1977, 16, 46）。報告されたプロトヒペリシンの収率は29%以下である。この低収率に加えて、この合成法は他の欠点、即ちこの反応の規模拡大における実験上の困難（抽出に大量の溶媒を必要とし、また時間のかかるクロマトグラフィー分離を行なう）を伴う。

エモジンをエモジンアントロンに還元する他のエモジン利用合成法もある（反応スキーム参照）。

エモジンアントロンは、ピペリジン存在下にピリジン溶液中でプロトヒペリシンに酸化できる。しかしプロトヒペリシンの収率、従ってまた誘導されるヒペリシンの収率は、約10%より低いと報告された（H. Brockman 等、Chem. Ber. 1958, 91, 547）。この低収率のために特別な分離手順が必要となり、そのためこの方法はヒペリシンの大規模生産に不向きであるとされるのである。

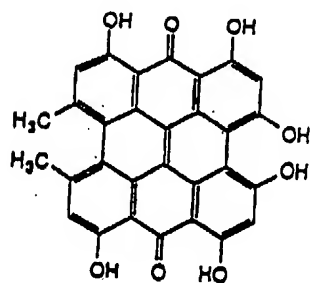


別法として、エモジンアントロンをエモジンアントロンに酸化し（反応スキーム参照）、これを空気存在下に塩基性溶液中でプロトヒペリシンにつくこともできる。後者の反応は非常に小規模でのみ順調に実施できた（約10mg規模）（D.W. Cameron 等、Aust. J. Chem. 1976, 29, 1535; H.J. Banks 等、Aust. J. Chem. 1976, 29, 1509）。

従って、ヒペリシンを比較的大量に合成できる簡単な、能率的な、そして経済的に実行しうる方法に対する要望がますます増大しつつある。その方法は先行技術による方法のもつ上記欠点のすべてを回避しなければならない。本発明の目的はこの要望を満足させることにある。

#### 課題を解決するための手段

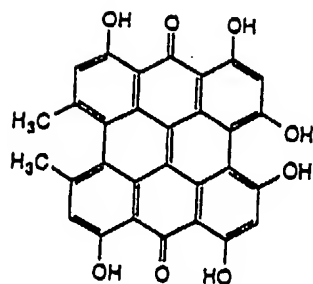
上記目的は式：



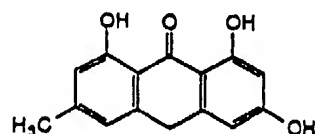
のプロトヒペリシンをつくり、このようにして得られたプロトヒペリシンを可視光線照射によりヒペリシンに変換することにより行なわれる。

本発明に係る新規方法は、以前に開示されたヒペリシン合成法のもつ欠点のすべてを克服したものであり、従って、抗ウィルス薬としての潜在的な使用に要求されるこの化合物の大量生産に適する。

本発明方法は出発原料としてエモジンアントロンを用いる。エモジンアントロンは、市販エモジンから公知の方法により高収量で得られる。（R.A. Jacobson 等、J. Amer. chem. Soc. 1924, 46, 1312および R. Kinget, Planta Med. 1967, 15, 233）。両化合物の構造を上記反応スキ



を有するヒペリシンの製造法を提供する本発明方法によって達成される。本発明方法は式：



を有するエモジンアントロンの酸化的二量化からなるものであり、エモジンアントロンを通常のレドックス触媒および第二級アミンの存在下、芳香族第三級アミンから選ばれる溶媒中で酸素移動触媒と反応させることにより式：

ームに示す。

選ばれた特別な条件下で、即ち通常のレドックス触媒、なるべくは硫酸第一鉄の存在下に、第三級アミン、なるべくはピリジン中のエモジンアントロン溶液（第二級アミン、なるべくヒペリシンを含有）を第三級アミノキシド、なるべくはピリジンN-オキシドで処理することにより、エモジンアントロンを高収量でプロトヒペリシンに変換できることが本発明により分かった。上記の通り、得られたプロトヒペリシンは可視光線照射によって望むヒペリシンに定量的に変換される。

2-メトキシ-1-ヒドロキシアントロンを硫酸第一鉄存在下ピリジンN-オキシドにより二量化するとヘリアントロンのジメトキシジヒドロキシ誘導体（構造は前記反応スキーム参照）を生成しうることが、J. Haginiwa 等、Yakugaku Zasshi 1983, 103, 273-278により、以前に報告された。しかし本発明者等は、これら反応条件をエモジンアントロンに適用したとき、プロトヒペリシンを生成しないことを見出した。

このことは上記反応がヒペリジン合成に不適当であることを示している。

従って、エモジンアントロンをビリジン溶液中空気を排除しつつピペリジンおよび触媒量の硫酸第一鉄の存在下にビリジンN-オキシドと加熱したとき、プロトヒペリジンが約70%収率で生成することが本発明により見出されたことは予想外のことであった。この化合物は抽出手順あるいはクロマトグラフィー分離を必要とすることなく反応混合物から直接単離できた。もし上記試薬あるいは溶媒（ビリジン、ピペリジン、ビリジンN-オキシドまたは硫酸第一鉄）のどれか一つでも反応混合物から欠けると、プロトヒペリジンの収量は非常に少なくなるか、ゼロとなることさえある。反応混合物中の空気の存在も上記生成物の収量を相当に減少させる。

本発明者等は、ビリジンN-オキシドおよび硫酸第一鉄が中性の極性あるいは非極性溶媒中では、または酸性溶媒中では（例えば酢酸中で）エモジンアントロンをプロトヒペリジンに変換しないこ

ばならない第二級アミンは、このような多種多様の化合物から選ぶことができるが、ピペリジンが特によい。

本発明の特に適当な具体例によると、本発明方法は、10:1の割合（体積）のビリジンとピペリジンとからなる溶媒混合物中にエモジンアントロンを5%溶液として約1時間還流下に（約100℃）加熱することにより行なわれる。なお前記溶液は5~6モル相当量のビリジンN-オキシドおよび触媒量の硫酸第一鉄七水和物（約0.1モル相当量）を含有する。生じた暗いすみれ色の溶液を減圧で蒸発乾固し、残留物をアセトンに溶かし、可視光線で一晚照射してヒペリジンをつくる。

本発明を下記の例1で説明するが、これに本発明の範囲を制限すべきでないことは明らかである。例2は対照例であり、そこに記載された方法は本発明とは関係がない。

#### 例1

2gのエモジンアントロンをビリジン40mlとピペリジン4mlとの混合物に溶かした。得られた

とも見出した。

上記の通り、ビリジンN-オキシドは本発明方法における特に適当な酸素移動試薬である。しかし、他の第三級アミンN-オキシド（例えば、ピリダジンN-オキシド、ピラジンN-オキシド、ジメチルアニリンN-オキシド）あるいは他の酸素移動試薬、例えばヨードソベンゼンも、エモジンアントロンを高収量でプロトヒペリジンに変換するのに順調に使用できる。

本発明方法への使用に適した通常のレドックス触媒のうち、2価および3価のニッケル、鉄およびコバルト塩、とりわけ硫酸塩またはハロゲン化物、例えば塩化物があげられる。このような塩のうち、硫酸第一鉄が特に適当な触媒である。別法として、炭素上担持第Ⅷ族金属、例えば、パラジウムまたは白金もこの反応の触媒として使用できる。

種々な芳香族第三級アミンが本発明方法における溶媒として使用でき、ビリジンが特によい。同様に、本発明方法による反応混合物中に存在せぬ

溶液に、ビリジンN-オキシド4gおよび硫酸第一鉄七水和物0.1gを加え、反応混合物を100℃で1時間還流した。次に混合物を真空中

（25mmHg）で5mlの体積まで濃縮し、残留物を3%塩酸水溶液100mlと混合すると黒ずんだ沈殿を生じた。この沈殿を濾別し、洗液が中性になるまで水洗した。得られた物質をアセトン400mlに溶かし、濾過した溶液をハロゲンランプ（500ワット）で一晩照射した。次にアセトン溶液を50mlの体積まで濃縮し、次に500mlのヘキサンとすりませた。生じた沈殿を濾別した。このものは1.25gのヒペリジン（収率63%）からなっていた。 $\lambda_{\max}$  588nm ( $\epsilon$  46000)、545nm ( $\epsilon$  23000)、325nm ( $\epsilon$  30,000)。

#### 例2

エモジンアントロン2gへ、ビリジンN-オキシド4gおよび硫酸第一鉄七水和物0.1gを加え、反応混合物を1時間加熱した。生じた物質を上記例1記載のように処理して緑色の固体を得た。こ

の固体をクロマトグラフィー分析したところプロ  
トヒペリシンまたはヒペリシンの存在を示さなか  
った。

代理人 浅 村 皓

第1頁の続き

⑤Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号
B 01 J 27/053		
C 07 C 46/02		
// C 07 B 61/00	3 0 0	

手続補正書(自発)

平成2年12月14日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

平成2年特許願第310109号

2. 発明の名称

ヒペリシンの製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名称 イエダ リサーチ アンド デベロップメント  
カンパニー リミテッド

4. 代理人

居所 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号

新大手町ビルディング331

電話 (211) 3651 (代表)

氏名 (6669) 浅 村 皓



5. 補正の対象

明細書

審査



6. 補正の内容

別紙のとおり

明細書の浄書 (内容に変更なし)